

312 2

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE EIGNUNG
POTENTIELLER ANTIDOTA BEI
DER ORALEN THALLIUMVERGIFTUNG**

Anton Renner

1900



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548314_0006

Aus der Veterinäruntersuchungsstelle der Bundeswehr VI
Leiter: Oberfeldveterinär Dr. P. Maurus

Vorgelegt über Prof. Dr. A. Schmid
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE EIGNUNG POTENTIELLER ANTIDOTA BEI
DER ORALEN THALLIUMVERGIFTUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

von
Anton Renner
aus
Neuötting
München 1980

Gedruckt mit Genehmigung
der
Tierärztlichen Fakultät
der Universität München



Dekan:	Prof. Dr. J. von Sandersleben
Referent:	Prof. Dr. A. Schmid
Korreferent:	Prof. Dr. H. Erbersdobler

Tag der Promotion: 29. Februar 1980

I.	<u>EINLEITUNG</u>	1
II.	<u>LITERATURÜBERSICHT</u>	
1.	<u>Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften</u>	2
2.	<u>Stoffwechselverhalten</u>	2
2.1	Resorption	2
2.2	Endogene Verteilung und Rückstands- bildung	2
2.3	Metabolisierung	3
2.4	Ausscheidung	4
3.	<u>Wirkungsweise</u>	4
4.	<u>Vergiftungsbild</u>	5
4.1	Biochemische Thalliumwirkungen	5
4.2	Klinische Thalliumwirkungen	5
4.3	Pathologisch-anatomische Thallium- wirkungen	6
5.	<u>Labordiagnose der Thalliumvergiftung</u>	7
6.	<u>Therapie der Thalliumvergiftung</u>	7
6.1	Antidota	8
6.1.1	Aktivkohle	8
6.1.2	Bentonite	8
6.1.3	Natriumjodid	8
6.1.4	Schwefelwasserstoff	9
6.1.5	Dimercaprol	9
6.1.6	D-Penicillamin	9
6.1.7	Thio-Aminosäuren	9
6.1.8	Diphenylthiocarbazon	10
6.1.9	Eisen(III)-hexacyanoferrat(II)	11
6.1.10	Calcium-Dinatrium-Edetat	12
6.1.11	Natrium-Tetraphenylborat	12
6.1.12	Kalium	12
6.2	Hämodialyse und Diurese	13

III. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	14
1. <u>Problemstellung</u>	14
2. <u>Versuchsplan</u>	14
3. <u>Untersuchungsmethodik</u>	16
3.1 Versuchstiere	16
3.2 Versuchstierhaltung und -fütterung	16
3.3 Substanzen und Lösungen	16
3.4 Durchführung der Tierversuche	17
3.5 Thalliumanalyse	17
3.5.1 Probenaufbereitung	17
3.5.2 Thalliumbestimmung und -berechnung	17
4. <u>Ergebnisse</u>	18
4.1 Vorversuche	18
4.1.1 Toxizität von Thallium(I)-Sulfat	18
4.1.2 Toxizität von Natriumjodid	18
4.1.3 Toxizität von Natrium-Tetraphenylborat	19
4.2 Hauptversuch I	20
4.2.1 Unbeeinflusste klinische Thallium- wirkung	20
4.2.2 Beeinflussung der klinischen Thallium- wirkung durch Eisen(III)-hexacyano- ferrat(II)	21
4.2.3 Beeinflussung der klinischen Thallium- wirkung durch Natriumjodid	21
4.2.4 Beeinflussung der klinischen Thallium- wirkung durch Natrium-Tetraphenylborat	22
4.2.5 Thalliumrückstände in Geweben und Organen	22
4.3 Hauptversuch II	24
4.3.1 Unbeeinflusste klinische Thallium- wirkung	24
4.3.2 Beeinflussung der klinischen Thallium- wirkung durch Eisen(III)-hexacyano- ferrat(II)	24
4.3.3 Beeinflussung der klinischen Thallium- wirkung durch Natriumjodid	25
4.3.4 Beeinflussung der klinischen Thallium- wirkung durch Aktivkohle	25
4.3.5 Beeinflussung der klinischen Thallium- wirkung durch Bentonite	26
4.3.6 Thalliumrückstände in Geweben und Organen	26

Seite:

IV.	<u>DISKUSSION</u>	29
V.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	34
	<u>SUMMARY</u>	36
VI.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	38

I. EINLEITUNG

Thallium (Tl, At.-Gew. 204,37; Oz 81) wurde 1861 von CROOKES auf spektralanalytischem Weg im Bleikammerschlamm entdeckt (58, 79a). Es ist ein Spurenelement, das u.a. als Nebenprodukt bei der Blei- und Zinkgewinnung sowie bei der Zementproduktion anfällt und dabei in jüngster Zeit eine Kontamination von Lebensmitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft verursacht hat (Süddeutsche Zeitung vom 3.9.1979). Die technische Bedeutung des Thalliums ist relativ gering. Sie beschränkt sich im wesentlichen auf eine Verwendung bei der Herstellung von optischen Gläsern, Halbleitern und Legierungen, darunter Quecksilberlegierungen, welche in Tieftemperaturthermometern Verwendung finden.

Die toxikologische Bedeutung von Thallium beruht auf seiner Verwendung als Nagergift, wobei es meist in Form von Thallium(I)-Sulfat (Zeliokörner 2 %ig, Zeliopaste 2,5 %ig) eingesetzt wird und nicht selten Vergiftungen von Tieren - besonders Fleischfressern - und Menschen verursacht hat (5, 7, 43, 44, 47, 55, 59).

Die Therapieempfehlungen zur Behandlung solcher Vergiftungen sind unterschiedlich und zum Teil widersprüchlich (14, 21, 41, 50). Deshalb ist in experimentellen Untersuchungen an Ratten die Wirksamkeit und Brauchbarkeit potentieller Antidota gegen Thallium geprüft worden. Über die dabei gewonnen Ergebnisse und Erkenntnisse wird in der vorliegenden Arbeit berichtet.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften

Thallium ist ein metallisches Element (Schwermetall) aus der III. Hauptgruppe des Periodensystems, das in seinen Verbindungen +1- und +3wertig vorkommt. Der einwertige Ladungszustand ist aufgrund des stark positiven Umladungspotentials Tl^+/Tl^{3+} von +1,25 Volt wesentlich stabiler als der dreiwertige (79a).

Von den $Tl(I)$ -Verbindungen ist das Hydroxid und Nitrat leicht, das Carbonat und Sulfat mäßig, das Chlorid schwer und das Sulfid und Jodid praktisch unlöslich in kaltem Wasser. Bei den $Tl(III)$ -Verbindungen ist das Nitrat, Sulfat und Chlorid gut, das Phosphat schwer wasserlöslich (58, 79a).

In seinen chemischen Eigenschaften gleicht das Tl^+ dem Kalium, das Tl^{3+} dem Aluminium (79a).

2. Stoffwechselverhalten

2.1 Resorption

Thallium wird in Lösung durch die Haut und in Staubform über die Lunge resorbiert (55, 71). Aus dem Magen-Darmkanal wird Tl^+ besser als manche anderen Metallionen aufgenommen; man nimmt an, daß für die Resorption kein spezieller Mechanismus erforderlich ist (35). Das Konzentrationsmaximum im Blut wird im Laufe der ersten Stunde nach oraler Thalliumaufnahme erreicht (37).

2.2 Endogene Verteilung und Rückstandsbildung

24 Stunden nach Eintritt des Konzentrationsmaximums findet man nur noch 0,3 % einer intraperitoneal oder subcutan applizierten Thalliumdosis im Blut (38, 39, 52, 68). Hier liegt Thallium(I) zu einem größeren Teil (ca. 61 %) in den Blutzellen vor (56). Der Hauptanteil einer resorbierten Thalliumdosis geht schnell in die Gewebezellen über. Eine Senkung des Thallium-Blutspiegels durch Hämodialyse wird umgehend mit einer Thalliumfreisetzung aus den Organdepots beantwortet (8, 37, 49).

Beim Eintritt in die Zelle spielt die Wechselwirkung von Kalium und Thallium eine Rolle. Offensichtlich wird ein Teil

des intrazellulären Tl^+ aktiv durch die Kalium-Natrium-Pumpe in die Zelle transportiert (3, 18, 39).

Über die Verteilung in den einzelnen Geweben gibt es unterschiedliche Darlegungen (20, 25, 52, 66). Fest steht, daß Thallium in den einzelnen Organen verschiedene biologische Halbwertszeiten aufweist, so zum Beispiel 3,8 Tage in der Leber, 4,3 Tage in den Nieren und 4,6 Tage in der Muskulatur (56).

In Versuchen zur Rückstandsbildung von Thallium bei Ratten konnte nur in der Niere und hier wiederum im Mark eine signifikante Anreicherung festgestellt werden, während die Konzentration in den anderen Organen weit geringer war (33). GETTLER und WEISS fanden in den Knochen von Mensch und Hunden keine Thalliumanreicherung (22) was von THYRESSON damit erklärt wird, daß Thalliumphosphat annähernd fünfzigmal löslicher ist als Calciumphosphat (69).

Bei anderen Untersuchungen wurde dagegen auch in Knochen, Leber und Nebennieren eine Thalliumanreicherung gefunden (22). Außerdem ist die Thalliumretention in den Haarbälgen bekannt, womit die von THYRESSON beschriebene erhöhte Thalliumkonzentration der Haut, besonders in Perioden verstärkten Haarwuchses zusammenhängt (69, 71). Auffallend ist auch, daß sich Thallium in der Niere schneller anreichert, als in anderen Organen (20).

2.3 Metabolisierung

Thallium wird unabhängig von der Form, in der es aufgenommen wurde, im Körper in das giftigere einwertige Thallium (Tl^+) umgewandelt (58). Neuere Untersuchungen zeigen aber, daß auch dreiwertiges Thallium im Körper vorkommt (35). Bei der Enzymhemmung übertrifft es das einwertige Thallium an Wirksamkeit (7, 33, 45). Auch die Anreicherung in den Knochen (22) spricht für das Auftreten von dreiwertigem Thallium im Körper. Die Anreicherung konnte allerdings von einigen Autoren nicht bestätigt werden (22, 69).

Auch die schwerlöslichen Verbindungen, wie zum Beispiel Thalliumjodid (TlJ), dissoziieren noch in ausreichendem Maße (6 mg/l) um toxisch zu wirken (39).

2.4 Ausscheidung

Bald nach der Resorption befindet sich das meiste Thallium in den Gewebedepots, wo die Wiederfreisetzung sehr langsam vonstatten geht. Deshalb kumuliert Thallium bei jeder Dauerbelastung (37).

Die Ausscheidung von Thallium ist tierartlich verschieden. Hund und Kaninchen eliminieren Thallium zum größten Teil über die Nieren. Bei Ratten dagegen wird zweimal mehr Thallium über den Darm als über die Nieren ausgeschieden (35). Mögliche Ursache ist eine ca. 60 %ige Rückresorption aus den Nierentubuli (39). Im Harn kann die Thalliumkonzentration - je nach Harnmenge - sehr unterschiedlich sein (8). Über den Darm wird vor allem oral aufgenommenes, nicht resorbiertes Thallium ausgeschieden. Daneben gelangt auch im Blut befindliches Thallium in das Darmlumen (28, 38, 39, 52). Dies zeigen Versuche, bei welchen intravenös injiziertes Thallium durch chemische Bindung im Darminhalt zur Ausscheidung gebracht wurde (56). Dabei beeinflusst eine langsame Darmpassage die Thalliumausscheidung ungünstig (4,12).

3. Wirkungsweise

Aufgrund seiner chemischen Affinität zu Thioschwefel und der erwähnten Stabilität des $Tl(I)$ -sulfids, reagiert Tl^+ dauerhaft mit SH-Gruppen von zellulären Membranen, Enzymen, Proteinen und keratinisierten Geweben etc. (22, 23, 35, 70). Die Folgen sind Membran- und Kapillarschäden, Enzymhemmung bzw. Stoffwechselstörungen, Wachstumsstörungen von Anhangsgebilden usw.

Bemerkenswert ist dabei, daß Tl^+ wie K^+ - bei gleicher Ladung und vergleichbarem Ionenradius: Tl^+ 1,40 Å, K^+ 1,33 Å (79a) - leicht in die Zellen einzudringen vermag, dort aber stärker gebunden wird (Sulfidbildung?!) als das Alkalimetall (20). Es vermag offenbar auch gewisse Kaliumfunktionen, z.B. eine Aktivierung der K^+-Na^+ -ATPase zu übernehmen (19, 20, 69). Andererseits verursacht Thallium - möglicherweise nach metabolischer Oxidation zu eiweißfäulendem Tl^{3+} - eine intrazelluläre Proteindenaturierung, welche bereits bei einer Thalliumkonzentration von 16 mval/l feststellbar ist (20). Anhand seiner Wirkungsweise kann Thallium u.a. als Membran-, Stoffwechsel- und Protoplasmagift charakterisiert werden.

4. Vergiftungsbild

4.1 Biochemische Thalliumwirkungen

In biochemischer Hinsicht verursacht Thallium eine Aktivitätshemmung zahlreicher Enzyme. Dies ist u.a. von der Iditol-Dehydrogenase (Sorbit-Dehydrogenase E. C. 1.1.1.14), der Monoamin-Oxidase (E. C. 1.4.3.4), Kathepsin (E. C. 3.4.22.1) sowie der Guanin-Desaminase (E. C. 3.5.4.3) bekannt (45). Es handelt sich dabei um SH-haltige Enzyme. Weiterhin wird schon durch geringe Thalliumkonzentrationen die aerobe Atmung von Haut, Gehirn und Nieren gehemmt (42, 63). Gleiches gilt für die Keratinbildung in den Haarbälgen (64, 65). Die Mitose bleibt dagegen offenbar unbeeinflusst (45). Schließlich ist in Gegenwart von Thallium eine Zunahme der neuronalen Impulsrate bei vielen Nerven zu beobachten (22, 41, 45), welche sich als "Thalliumdepolarisation" interpretieren läßt.

4.2 Klinische Thalliumwirkungen

Das klinische Vergiftungsbild von Thallium ist von der Dosis abhängig; auch die Empfindlichkeit der verschiedenen Tierarten ist unterschiedlich.

Beim Menschen wird die letale Dosis von Thalliumverbindungen mit ca. 1 g angegeben (58).

Bei Tieren bewegt sich die Dosis letalis je nach Spezies und Konstitution zwischen 6 und 40 mg/kg Körpermasse (60).

Die einmalige orale Aufnahme subacuter Thalliumdosen führt zu einer kurzen Depression des Allgemeinbefindens mit Erbrechen und Inappetenz, die innerhalb von acht Tagen überwunden wird (51, 55).

Bei experimenteller Dauerbelastung von Ratten mit 10 ppm Tl(I)-sulfat im Trinkwasser ist lediglich Haarausfall zu beobachten, während die Dauerapplikation von 30 ppm nach zehn Tagen letal ist (36).

Bei höheren oralen Einzeldosen findet man einen mehr oder weniger charakteristischen akuten Krankheitsverlauf, der je nach Spezies schon ab 6 mg Thallium pro kg Körpermasse zwischen vier und elf Tagen zum Tode führen kann. Die Vergiftungssymptome beginnen nach initialem Erbrechen und zwei bis drei beschwerdefreien Tagen meist mit einer hartnäckigen

Obstipation. Auch Inappetenz und Apathie gehören zu den immer wieder beschriebenen Anfangssymptomen (16, 57, 58). Eine symptomatische Behandlung führt nur zu vorübergehender Besserung (76). Im weiteren Krankheitsverlauf stellt sich dann oft eine hämorrhagische Diarrhoe, Hämaturie und Proteinurie ein (38, 42). Der Haarausfall beginnt um den achten Tag (35). Bemerkenswert ist, daß das Rind keinen Haarausfall zeigt (59).

Ein weiterer Symptomenkomplex - besonders bei chronischer Vergiftung - sind Nervenschäden, die besonders bei Vergiftungsfällen des Menschen eingehend beschrieben werden. Hyperaesthesie der Beine, Ataxie und Lähmungen sowie Optikusschädigungen bis zum Erblinden stehen hier im Vordergrund (46, 57, 66). Bei Langzeitbeobachtungen von vergifteten Kindern ist auch ein hoher Prozentsatz neuraler Dauerschäden festgestellt worden (57). Aber auch bei Tieren wird von nervösen Vergiftungssymptomen, wie Übererregtheit, Hyperaesthesien, Muskelzittern und Lähmungen, berichtet (62, 81, 82). Erwähnenswert ist auch noch die auftretende Tachykardie und ein in schweren Vergiftungsfällen stark erhöhter Blutdruck (17, 46, 61, 66).

4.3 Pathologisch-anatomische und histologische Thalliumwirkungen

Die pathologisch-anatomischen Befunde entsprechen bei einer Thalliumvergiftung dem klinischen Vergiftungsbild. Sie bestehen in einer Schädigung der Haut mit Akne und dem erwähnten Haarausfall. Besonders betroffen sind die Hautpartien um die Körperöffnungen, die Hautdrüsen und die Haarbälge (35, 48, 62, 63, 63, 79). Die Darmschleimhaut ist geschädigt und weist häufig hämorrhagische Veränderungen auf.

Histologisch sind Zellschädigungen am Herzmuskel, der Niere, der Haut und Schleimhaut erkennbar (46, 81). Das Nervensystem zeigt Markscheidenzerfall; auch der Sympatikusgrenzstrang ist davon betroffen (45). In den Haarwurzeln werden Pigmentansammlungen von vielen Autoren beschrieben (35, 42, 74, 76, 79).

5. Labordiagnose der Thalliumvergiftung

Die Nachweismethoden für Thallium sind mannigfaltig. Zur Schnelldiagnose einer Vergiftung genügt es, eine in Urin getauchte Platinöse in eine Flamme zu halten. Die smaragdgrüne Färbung der Flamme ist ein Hinweis auf Thallium. Mit Natriumjodid fällt Thallium als gelber Niederschlag der nur in Natriumthiosulfat-Lösung gelöst werden kann (46, 58).

Auch zum quantitativen Nachweis stehen mehrere Methoden zur Verfügung. So kann Thallium als Thallium-Brillantgrün-Komplex colorimetrisch gemessen werden (61).

HAUK hat 1961 eine polarographische Methode erarbeitet (27), die 1970 noch modifiziert wurde (35).

Auch die Atomabsorptionsspektrophotometrie eignet sich sehr gut zum Thalliumnachweis und ist mehrfach erfolgreich angewendet worden (8, 44, 80).

Eine sehr empfindliche Methode ist die der Neutronenaktivierungsanalyse (58), die noch geringste Thalliummengen erfaßt und wenig Material erfordert.

Zum Thalliumnachweis aus dem Harn empfiehlt sich eine einfache kolorimetrische Methode. Mittels Brom wird Tl^+ zu Tl^{+++} oxidiert und mit Methylviolett in einen blauen Farbkomplex übergeführt, der anschließend quantitativ photometrisch bestimmt wird (15).

6. Therapie der Thalliumvergiftung

Die Vorschläge zur spezifischen Behandlung der Thalliumvergiftung sind zahlreich, aber die Angaben und Empfehlungen sind zum Teil widersprüchlich, die Erfolge fraglich.

Es gibt drei prinzipielle Möglichkeiten, die Thalliumvergiftung zu beeinflussen:

- a) Nicht resorbiertes Thallium im Magen-Darmtrakt zu binden und damit die Resorption zu verhindern,
- b) die Inaktivierung bereits resorbierten Thalliums und
- c) die Beschleunigung der Elimination aus dem Körper.

In den folgenden Abschnitten sind Antidota und Methoden angegeben, die bei Behandlung der Thalliumvergiftung zur Diskussion stehen.

6.1 Antidota

6.1.1 Aktivkohle (carbo medicinalis)

Die Wirkung der Tierkohle beruht auf ihrer großen Adsorptionsfähigkeit für Kationen und Anionen. Sie ist sehr poröös und hat eine Oberfläche von 300 bis 2000 m²/g (58). Bei sofortiger Anwendung nach der oralen Thalliumaufnahme bewirken 500 mg/kg oral mit viel Wasser 82 % Mehrausscheidung über den Kot, während die Urinausscheidung annähernd unverändert bleibt (43).

Die Thalliumvergiftung konnte mit oralen Tierkohlegaben von vielen Autoren erfolgreich behandelt werden (7, 13, 35, 50). Besonders effektiv ist die Kohle in den ersten 24 Stunden nach oraler Giftaufnahme. Aber auch später erwies sie sich als gut wirksam (35). Bei der Anwendung von Tierkohle spielt jedoch der Füllungszustand des Magen-Darmkanales eine Rolle, da ihre Adsorptionsfähigkeit durch den Nahrungsbrei erschöpft werden kann (32, 35).

6.1.2 Bentonite (quellfähige Tonminerale; hauptsächlich Montmorillonit)

Bentonite sind Tonminerale, die, vergleichbar mit der Kohle, eine hohe Adsorptionsfähigkeit für Kationen haben. Außerdem besitzen sie eine gute Quellfähigkeit. Es werden Na- und Ca-Bentonite unterschieden.

Als Trägerstoff, Bindemittel, Suspenderhilfe etc. haben die Bentonite ein weites industrielles Anwendungsgebiet (30). In der Medizin werden sie erst seit neuerer Zeit angewendet; so wurden sie zum Beispiel zur Bindung nach Aufnahme von einem halben Liter Weichspüler angewendet (Haunersche Kinderklinik).

6.1.3 Natriumjodid (NaJ)

Mit NaJ ist es möglich, Thallium als schwerlösliches Thalliumjodid zu fällen (43). Da die Löslichkeit von TlJ jedoch etwa 6 mg/l beträgt, ist die Therapie mit NaJ umstritten (43). Trotzdem wird NaJ in der neueren Literatur als 1 %ige Lösung zu Magenspülungen oder zur Einnahme nach vorherigem Erbrechen empfohlen (46, 54).

Die intravenöse Verabreichung von NaJ erwies sich in mehreren Versuchen als unwirksam, da gefälltes Thalliumjodid toxisch

ist (8, 14, 68) und seine schrittweise Elimination durch Lösung mit Natriumthiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) bisher nicht gelungen ist (35). Trotzdem wird auch diese Methode in einem neueren toxikologischen Werk empfohlen (54).

6.1.4 Stabilisierter Schwefelwasserstoff (H_2S ; Antidotum metallorum Sauter)

Stabilisierter Schwefelwasserstoff soll Thallium als Tl_2S im Magen-Darmtrakt fällen und damit die Resorption verhindern. Die orale Applikation direkt im Anschluß an die Thalliumverabreichung konnte die Überlebensrate nicht verbessern. Zu beachten ist auch die hohe Toxizität von H_2S besonders für Kinder (34, 47, 65, 72). Auch gefälltes Tl_2S ist toxisch (13). Von Behandlungsversuchen mit diesem Antidot ist abzuraten.

6.1.5 Dimercaprol (2,3 Dimercapto-1-propanol; BAL)

Als Komplexbildner wird BAL bei der Kupfer-, Zink- und Quecksilbervergiftung angewendet (46). Bei der Thalliumvergiftung wurde versucht, durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion einen harnfähigen Komplex mit Tl^+ zu bilden (43, 50, 68, 70). Tl^+ hat eine geringe Affinität zu Dimercaptiden, außerdem ist der Thallium-Dimercaptidkomplex nicht weniger toxisch als Tl (48). Wenn auch einige Autoren positive Behandlungsergebnisse erzielen konnten (21, 24, 73), wird es heute doch als Antidot bei der Thalliumvergiftung nicht anerkannt.

6.1.6 D-Penicillamin (D-3-Mercaptovalin)

Thallium reagiert vermutlich mit den Sulfhydrylgruppen (SH-Gruppen) der schwefelhaltigen Aminosäuren. Deshalb versucht man durch SH-Gruppen-haltige Substanzen die Vergiftung zu beeinflussen. Dies gelang einmal bei intraperitonealer Injektion bei Mäusen (64) und auch die orale Therapie brachte beim Menschen eine klinische Besserung (75).

6.1.7 Thio-Aminosäuren (Cystin, Methionin)

Auch hier wird versucht, durch ein Zuführen von SH-Gruppen die Thalliumvergiftung zu bekämpfen. Mit Methionin konnte keine Wirkung erzielt werden (23, 66). Orale Gaben von Cystin (1 g/kg Körpermasse) verbesserten das Krankheitsbild und erhöhten die Überlebensrate (43, 68, 69). Vermutlich wird durch

Tl⁺ die Cystinsynthese unterbrochen, so daß mit einer Cystinapplikation die Mangelsituation überbrückt wird (23, 43).

6.1.8 Diphenylthiocarbazon ($C_6H_5-N=N-C(S)-NH-NH-C_6H_5$, Dithizon)

Dithizon ist ein Komplexbildner, der oral gegeben die Resorption von Thallium verhindern soll oder es intravenös appliziert mit Blut entgiften soll. Die orale Therapie mit 100 mg/kg KM Dithizon hatte bei Hunden keinen großen Effekt. Im Kot erhöhte sich die Ausscheidung um 33 % und auch im Urin traten 75 % mehr auf. Der Dithizon-Thallium-Komplex wird also resorbiert (39). Außerdem ist Dithizon intravenös gegeben diabetogen. Zwischen 50 und 200 mg/kg i.v. lösten bei Kaninchen Nekrosen der Insulin produzierenden Pankreaszellbereiche aus, 300 mg/kg per os erzeugten einen vorübergehenden Blutzuckeranstieg (2, 34).

Bei Hunden (1) und thalliumvergifteten Ratten (43) konnte dagegen kein Diabetes provoziert werden. An weiteren Nebenwirkungen wurden kropferzeugende Eigenschaften von Dithizon festgestellt (29).

Bei einem Toxizitätsversuch mit Hunden starben diese am zweiten Versuchstag bei einer Dosis von 75 mg/kg dreimal täglich und zeigten generalisierte, hochgradige Ödeme ohne veränderte Blutzuckerwerte (35).

Dithizon hat eine hohe Affinität zum Zink, so daß die Symptome auf einen akuten Zinkmangel zurückgeführt werden können (1).

Ein Therapieversuch mit täglich dreimal 30 mg Dithizon/kg Körpergewicht scheiterte ebenfalls an der Toxizität des Antidots. Ein weiteres Tier verendete auch nach der mehrtägigen Gabe von 20 mg Dithizon/kg Körpermasse (35).

Die dennoch sehr unterschiedlichen Erfahrungen über die Toxizität von Dithizon können durch verschiedene Arten der Applikation zustande gekommen sein (42). So berichten einige Autoren über deutliche Erfolge in Kombination mit anderen Mitteln, wie zum Beispiel mit Kohle, ohne daß bei dieser Therapie irgendwelche Krankheitserscheinungen aufgetreten sind. Letztendlich ist Dithizon, obwohl es in einigen Fällen gute Ergebnisse brachte, als Antidot gegen die Thalliumvergiftung umstritten.

6.1.9 Eisen (III)-hexacyanoferrat(II) ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) Berliner Blau)

Berliner Blau entsteht aus gelbem Blutlaugensalz ($\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) in Verbindung mit einem Eisen(III)-salz. Es entsteht das unlösliche Berliner Blau, das durch Eisen(III)-salz im Überschuß als unlöslicher blauer Niederschlag ausfällt.

Die Thalliumbindung beruht auf Ionenaustausch; es wird aber mehr als die stöchiometrische Menge Alkalimetall gebunden und so entdeckte man, daß Hexacyanoferrate noch eine außerstöchiometrische Menge einwertiger Kationen und Anionen enthalten, die gegen Thallium ausgetauscht werden können (9).

Das kolloidal lösliche Berliner Blau scheint in der Bindungsfähigkeit gegenüber dem unlöslichen von Vorteil zu sein (9, 10). Im Magen-Darmtrakt wird Berliner Blau nicht resorbiert und ist völlig ungiftig, die Freisetzung von CN^- konnte in Versuchen ausgeschlossen werden (9, 25, 33, 50), auch therapeutische Dosen von zweimal täglich 10 g beim Menschen wurden symptomlos vertragen (11, 25). Bei der kolloidalen Form werden 7 % des Berliner Blau in Fe^{+++} und $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ aufgespalten, wobei 2 % des Ferrocyanations resorbiert und über die Niere wieder ausgeschieden werden (12).

Bei der Anwendung von löslichem Berliner Blau zur Elimination von radioaktivem Cäsium (^{134}Cs) entdeckte man, daß ^{134}Cs im Blut mit dem $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ einen unlöslichen Metall-Hexacyanoferrat-Komplex bildet, der nicht ausgeschieden werden kann (4). Sollte dieser Mechanismus auch mit Thallium auftreten, ist das unlösliche Berliner Blau vorzuziehen (66). Die Wirksamkeit von Berliner Blau ist sicherlich abhängig vom möglichst frühen Einsetzen der Therapie. Aber auch in Fällen, die erst später behandelt wurden, zeigte Berliner Blau noch überdurchschnittliche Wirkung in einer Steigerung der Thalliumausscheidung über den Kot (25, 66).

Auch bei intravenöser Injektion von Thallium verkürzt sich die Halbwertszeit der Thalliumfreisetzung nach peroraler Gabe von Berliner Blau um 50 %, und während sich die Thalliumausscheidung über den Kot verdoppelte, ging sie im Urin um nahezu ein Drittel zurück. Bei anhaltender Obstipation besteht dagegen die Möglichkeit, daß der Berliner Blau-Thallium-Komplex in größerem Ausmaß wieder zerfällt. Dadurch wird primär gebundenes Thallium wieder zur Resorption frei (12, 66).

Allgemein sind die Erfahrungen bei der Therapie der Thalliumvergiftung mit Berliner Blau durchweg positiv (9, 10, 25, 26, 33, 56, 66). Als Antidotum Thallii Heyl (Fa. Heyl, Berlin) ist es in der löslichen Form in Kapseln zu 0,5 g auf dem Markt.

6.1.10 Calcium-Dinatrium-Edetat (Ca-Na₂-EDTA)

EDTA wird als Komplexbildner bei Zink- und Bleivergiftung intravenös angewendet. Versuche, es bei Thalliumvergiftung einzusetzen, blieben jedoch erfolglos, da Tl^+ mit EDTA keinen stabilen Komplex bildet (35). Bis auf wenige Ausnahmen in der Humanmedizin sind alle Behandlungsversuche erfolglos verlaufen (7, 39, 42, 61).

6.1.11 Natrium-Tetraphenylborat (Na[B(C₆H₅)₄])

Unter dem Namen Kalignost ist Natrium-Tetraphenylborat als Fällungsreagenz für einwertige Kationen bekannt. Na^+ und Li^+ werden nicht gefällt, während es mit K^+ , Ca^{++} und NH_4^+ reagiert. Somit könnte man auch eine Affinität zum einwertigen Thallium erwarten (58).

Aus medizinischer Sicht ist über Natrium-Tetraphenylborat wenig bekannt.

6.1.12 Kalium (K)

Kalium und Thallium sind sich aufgrund der Wertigkeit und des Ionenradius chemisch ähnlich. Dies bewirkt im Körper eine Austauschbarkeit und eine Konkurrenz um biochemische Wege und Funktionen. So kann Tl^+ wie K^+ die Na^+ - und K^+ -ATPase aktivieren, beide benützen die K-Na-Pumpe zum aktiven Transport in die Zelle.

Sowohl bei intravenöser als auch bei oraler Applikation steigert Kaliumchlorid (KCl) die Thalliumausscheidung über den Harn auf das Zwei- bis Dreifache. Es treten zwei Mechanismen auf:

1. Die Verdrängung von Thallium aus der Zelle,
2. erhöhte Thallium-Clearance in der Niere bzw. verminderte tubuläre Reabsorption (20).

Eine gleichzeitig beobachtete erhöhte Aldosteronausschüttung könnte ebenfalls die Natrium-Rückresorption und Kalium- bzw. Thalliumausscheidung fördern (20). Sicher ist Kalium durch

seine thalliumverdrängende Wirkung zur Ergänzungstherapie geeignet (7, 31, 42). Nebenwirkungen bei der Behandlung mit KCl sind Unruhe und Erregung (20).

6.2 Hämodialyse und Diurese

Zwei wichtige Methoden zur Steigerung der Thalliumausscheidung sind die Diurese und Hämodialyse.

Mit der Diurese haben sich besonders LAMEIJER und VAN ZWIETEN (36, 37) beschäftigt. Sie erprobten die Wirkung verschiedener Diuretika und untersuchten die Korrelation zwischen der Thalliumausscheidung und der Ausscheidung von Wasser, Kalium, Natrium und Chlorid.

In einer ersten Arbeit wurde hohen Dosen Ethacrynsäure (25 mg/kg) der Vorzug gegenüber Furosemid gegeben (36). In der Folge zeigten aber die so behandelten Tiere eine retroperitoneale Fibrose, weshalb die Behandlung mit Ethacrynsäure verworfen wurde. In weiteren Versuchen wurde die Wirkung hoher Dosen Furosemid und Acetazolamid miteinander verglichen, wobei letzteres nur in den ersten Stunden gut wirksam war. Mit Furosemid konnte man dagegen die Thalliumausscheidung über den Harn wirksam beschleunigen. Es wird darauf hingewiesen, daß bei der Wahl des Diuretikums weniger die Harnmenge, als die Ausscheidungssteigerung der einzelnen Elektrolyte die entscheidende Rolle spielt (37).

Eine andere Möglichkeit ist die extrakorporale Dialyse. Nur nach sehr spät einsetzender Therapie ist damit kein Erfolg zu erzielen (8); sonst erwies sich die Dialyse in vielen Fällen als gute Intensivmethode. Die Erfahrungen stammen meist aus der Humanmedizin (6, 8, 29, 53). Eine simultane Anwendung von forcierter Diurese (Diurese bei gleichzeitigem Elektrolyt- und Flüssigkeitsersatz) und Hämodialyse ergab, daß anfänglich über den Harn, im weiteren Verlauf aber über das Dialysat mehr Thallium eliminiert wird. Außerdem zeigte sich, daß die Mobilisierung von Thallium aus den Geweben gefördert wird. Der Blutspiegel bleibt erst dann niedrig, wenn die Gewebe weitgehend thalliumfrei sind (8). Untersuchungen von LOEW et.al. (41) stellen die alleinige Diurese als brauchbare Entgiftungsmaßnahme in Frage und sehen sie nur in Verbindung mit der Hämodialyse und einer gleichzeitigen Beeinflussung der Thalliumausscheidung über den Darm als zusätzliche Methode an.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Problemstellung

Ziel der eigenen Untersuchungen ist ein Wirkungsvergleich verschiedener Antidota gegen Thallium. Zu diesem Zweck wurde der therapeutische Effekt von Aktivkohle, Bentoniten, Eisen(III)-hexacyanoferrat(II), Natriumjodid und Natrium-Tetraphenylborat bei experimenteller oraler Thalliumvergiftung von Ratten untersucht.

2. Versuchsplan

Zur Lösung der experimentellen Fragestellung wurde

- a) in Vorversuchen die akute Toxizität von Thallium(I)-sulfat und den geprüften potentiellen Antidota bestimmt,
- b) in einer Hauptversuchsreihe die potentiellen Antidota v o r Thallium appliziert und
- c) in einer weiteren Hauptversuchsreihe die potentiellen Antidota einen Tag n a c h Thallium verabreicht.

Einzelheiten der Versuchsanlage gehen aus der folgenden Übersicht hervor.

Tabelle 1: Versuchsübersicht

Substanz	Aa	n	t	Ergebnis
<u>Vorversuche</u>				
Tl_2SO_4	po	60	14	LD_{50}
NaJ	po	20	14	Toxizität
$\text{Na}[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$	po	16	14	Toxizität
<u>Hauptversuch I</u>				
kein Antidot		40	42	Kontrolle
NaJ*	po	40	42	Wirkung
$\text{Na}[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^*$	po	40	42	des
$\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot 15\text{H}_2\text{O}^*$	po	40	42	Antidots
*10 Minuten nach Verabreichung des Antidots wurde den Tieren die LD_{50} von Tl_2SO_4 appliziert. Die Applikation des Antidots wurde nach 24 Stunden wiederholt.				
<u>Hauptversuch II</u>				
kein Antidot		20	10	Kontrolle
NaJ*	po	20	10	Wirkung
$\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot 15\text{H}_2\text{O}^*$	po	20	10	des
Aktivkohle*	po	20	10	Antidots
Bentonite*	po	20	10	
*Den Tieren wurde die LD_{50} von Tl_2SO_4 oral verabreicht, die Antidota wurden 24 und 48 Stunden post Thallium gegeben.				

(Aa: Applikationsart; n: Tierzahl; po: per os;
t: Versuchsdauer (Tage))

3. Untersuchungsmethodik

3.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten männliche Wistar-Ratten der Firma IVANOVAS, Kisslegg/Allgäu, mit einer mittleren Körpermasse von $250 + 30 \text{ g}$ ($\bar{x} + s$).

3.2 Versuchstierhaltung und -fütterung

Die Versuchstiere wurden in Käfigen konventionell gehalten und mit Haltungsdiät für Ratten und Mäuse C 1320 der ALTROMIN GmbH., Lage/Lippe, sowie aqua font. ad libitum gefüttert.

3.3 Substanzen und Lösungen

Eisen(III)-hexacyanoferrat(II)



Choma-Gesellschaft, Schmid & Co.

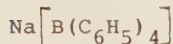
Stuttgart, Untertürkheim

Natriumjodid reinst.

NaJ

E. Merck, Darmstadt

Natrium-Tetraphenylborat



E. Merck, Darmstadt

Aktivkohle reinst.

E. Merck, Darmstadt

Bentonite SF pharm. U.S.P.

Serva, Heidelberg

Thallium(I)-Sulfat p.a.



E. Merck, Darmstadt

Salpetersäure mind. 65 % suprapur



E. Merck, Darmstadt

Thallium(I)-Sulfat p.a.



E. Merck, Darmstadt

3.4 Durchführung der Tierversuche

Vor einer Inversuchnahme wurden die Ratten mehrere Tage lang an die Haltungs- und Fütterungsbedingungen adaptiert. Die Versuchssubstanzen wurden nach zwölfstündigem Futterentzug verabreicht.

Zur Kot- und Uringewinnung kamen jeweils drei Tiere jeder Versuchsgruppe vier Stunden lang täglich ohne Futter und Wasser in Stoffwechselkäfige.

Die Sterblichkeit der Versuchstiere wurde täglich registriert.

3.5 Thalliumanalyse

3.5.1 Probenaufbereitung

Die zur Thalliumbestimmung vorgesehenen Proben wurden wie folgt aufgeschlossen:

Nach Einwaage von ca. 400 mg Untersuchungsgut in graduierte Röhrchen wurden die Proben mit 0,5 ml konzentrierter Salpetersäure versetzt und nach zwei Stunden bis zum klaren Aufschluß auf etwa 80 °C bis 100 °C erhitzt. Anschließend wurde der Aufschluß mit aqua dest. auf 4 ml verdünnt. Die HNO₃-Konzentration entsprach dann einer 0,8 N-Lösung.

3.5.2 Thalliumbestimmung und -berechnung

Die Thalliummessung wurde mit zwei Atomabsorptions-Spektrophotometern der Fa. Bodenseewerk vom Typ PE-AAS 403 und PE-AAS 410 vorgenommen. Bei Thalliumkonzentrationen über 5 µmol/l wurde die Flammenmethode angewendet, bei niedrigeren Konzentrationen wurde flammenlos mittels HGA 74 und automatischem Probengeber AS 1 gearbeitet.

Neben den Werten für die Proben wurden vier Thallium Eichpunkte erstellt, die ebenfalls in 0,8 N-HNO₃ angesetzt waren und den Meßbereich der Proben einschlossen.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte über ein spezielles Kurvenfittingprogramm (72). Die Berechnung erfolgte mit einem 16-K-Computer (PDP 8) mit dem auch die Statistik erstellt wurde.

4. Ergebnisse

4.1 Vorversuche

4.1.1 Toxizität von Thallium(I)-Sulfat

Zur Bestimmung der akuten oralen Toxizität von Thallium(I)-Sulfat ist dieses den Versuchstieren in 0,560 %iger wässriger Lösung via Magensonde mit dem in der folgenden Tabelle angegebenen Ergebnis verabreicht worden.

Tabelle 2: Sterblichkeit männlicher Wistar-Ratten nach oraler Verabreichung von Tl_2SO_4

Dosierung (mg Tl/kg KM)	n	H
17,0	10	0/10
19,2	10	0/10
21,6	10	1/10
24,5	10	5/10
27,6	10	4/10
31,0	10	10/10

(H: Relative Absterbehäufigkeit in 14 Tagen post applicationem; KM: Körpermasse; n: Tierzahl)

Aus den vorstehenden Sterblichkeiten errechnet sich mit Hilfe der Probitanalyse eine akute orale $\text{LD}_{50}/14$ Tagen von $28,22 \pm 0,84$ mg Tl (als Tl_2SO_4) für männliche Wistar-Ratten.

4.1.2 Toxizität von Natriumjodid

Die orale Toxizität von Natriumjodid wurde mit zehn Gruppen von je zwei Tieren ermittelt, denen steigende Dosen einer 5 %igen wässrigen NaJ-Lösung verabreicht wurden. Das Ergebnis zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 3: Toxizität von Natriumjodid

Dosierung (mg NaJ/kg KM)	250	500	1000	1500	2000	4000	5000
n	2	2	2	2	2	2	2
H	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2
7000	10000	20000					
2	2	2					
2/2	2/2	2/2					

(H: Relative Absterbehäufigkeit in 14 Tagen post applicationem; KM: Körpermasse; n: Tierzahl)

Die Tiere, mit einer Dosis von 5 g/kg und mehr, waren am nächsten Tag tot.

4.1.3 Toxizität von Natrium-Tetraphenylborat

Wie bei Natriumjodid wurden jeweils zwei Tieren steigende Mengen einer 1 %igen wässrigen Suspension von Natrium-Tetraphenylborat appliziert und anhand der Absterbehäufigkeit die akute Toxizität ermittelt.

Tabelle 4: Toxizität von Natrium-Tetraphenylborat

Dosierung (mg Na[B(C ₆ H ₅) ₄]/ kg KM)	125	250	500	1000	1500	2000	4000	5000
n	2	2	2	2	2	2	2	2
H	0/2	0/2	0/2	1/2	2/2	2/2	2/2	2/2

(H: Relative Absterbehäufigkeit in 14 Tagen post applicationem; KM: Körpermasse; n: Tierzahl)

Bei einer Dosierung von mehr als 4 g/kg KM starben die Tiere spontan unter heftigsten Krämpfen. Mit 1,5 und 2 g/kg KM traten nach 15 Minuten dieselben Symptome auf und die Tiere verendeten

ebenfalls. Eine Stunde später starb auch noch ein Tier an der Dosis von 1 g/kg KM unter starken Krämpfen. Die überlebenden Tiere zeigten eine Woche post applicationem erhöhte Agressivität mit heftigen Krämpfen. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde weiteren vier Tieren 50 mg/kg KM verabreicht. Bei dieser Dosierung zeigten die Tiere kein klinisches Krankheitsbild.

4.2 Hauptversuch I

Wie im Versuchsplan angegeben, wurde im Hauptversuch I die Schutzwirkung von Eisen(III)-hexacyanoferrat(II), Natriumjodid und Natrium-Tetraphenylborat bei akuter oraler Aufnahme von Thallium(I) untersucht. Im Unterschied zum Hauptversuch II wurden die potentiellen Antidota erstmals zehn Minuten v o r der Verabreichung des Thalliums appliziert. Weitere Einzelheiten gehen aus dem Versuchsplan (Tabelle 1) hervor.

Die Thalliumbelastung im Hauptversuch I entsprach der im Vorversuch ermittelten LD_{50} /14 Tagen, d.h., 28 mg Tl^{+} pro kg Körpermasse als Sulfat in 0,560 %iger wässriger Lösung.

4.2.1 Unbeeinflusste klinische Thalliumwirkung

Zur Ermittlung der unbeeinflussten Thalliumwirkung wurde einer Kontrollgruppe von 40 Ratten Thallium o h n e Antidotum mit folgendem Ergebnis verabreicht:

Am dritten Tag nach der Thalliumgabe zeigten sich erste Vergiftungssymptome in Form von Apathie, gesträubten Nackenhaaren, eingeschränkter Futteraufnahme und stark vermindertem Harn- und Kotabsatz. Der Kot war weich und schleimhaltig; die Harnmenge betrug knapp 1 ml pro drei Tieren und vier Stunden. Am vierten Tag ereigneten sich die ersten Todesfälle; insgesamt ergab sich folgender Sterblichkeitsverlauf:

t	1	2	3	4	5	6	7	8 - 42
Sterblichkeit	0/40	0/40	0/40	6/40	16/40	25/40	26/40	26/40

(t: Tage post appl.)

Die überlebenden, mehr oder weniger abgemagerten Tiere erholten sich zusehends und erlangten einen langsamen Zugewinn an Körpermasse. Der Kot war zunehmend geformt; die Harnmenge

normalisierte sich oder war leicht erhöht. Zehn Tage nach der Thalliumaufnahme waren die überlebenden Ratten ohne Befund, ausgenommen ein Haarausfall, welcher vom achten bis zum fünfzehnten Versuchstag andauerte.

4.2.2 Beeinflussung der klinischen Thalliumwirkung durch Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) (Berliner Blau)

Das Antidot wurde in 8 %iger Suspension und einer Dosierung von 400 mg/kg KM appliziert. Dabei ergab sich folgender Versuchsverlauf:

Am dritten Tag nach Versuchsbeginn stellte ein Viertel der Tiere die Nackenhaare auf und war etwas apathisch. Die Harnausscheidung stieg auf das Vierfache einer normalen Vierstundengenmenge, was sich bis zum sechsten Tag wieder normalisierte. Die Futteraufnahme war ungestört und nach dem sechsten Tag wirkten auch die Tiere, die anfänglich leichte Vergiftungssymptome zeigten, wieder klinisch gesund. Alle Tiere überlebten den Versuch. Am achten Tag setzte dann ein mäßiger Haarausfall ein, der eine Woche lang zu beobachten war. Im weiteren Versuchsverlauf zeigte diese Gruppe die beste Entwicklung. Bei Versuchsende waren die Tiere kräftiger als alle übrigen Versuchstiere.

4.2.3 Beeinflussung der klinischen Thalliumwirkung durch Natriumjodid

Natriumjodid wurde den Tieren in 12 %iger Lösung und einer Dosierung von 500 mg/kg KM verabreicht; es beeinflusste den Versuchsverlauf wie folgt:

In den ersten Tagen zeigte sich eine Verminderung der Kot- und Harnausscheidung, ebenfalls war die Futteraufnahme reduziert. Am achten Tag schließlich sind zwei Tiere, ohne vorher besonders aufgefallen zu sein, verendet. Danach kam es zu keinen weiteren Todesfällen bis zum zweiundvierzigsten Tag. Bei den überlebenden Tieren trat am achten Tag leichter Haarausfall auf, der eine Woche lang anhielt. Die leichten klinischen Symptome verloren sich schnell, die Tiere fraßen wieder verstärkt und lagen nach sechs Wochen in der Entwicklung nur wenig hinter der Gruppe, die mit Berliner Blau behandelt war.

4.2.4 Beeinflussung der klinischen Thalliumwirkung durch Natrium-Tetraphenylborat

Natrium-Tetraphenylborat wurde in 1 %iger wässriger Lösung mit 50 mg/kg KM dosiert. Der Versuch führte zu folgenden Ergebnissen:

In den ersten Tagen hatten die Tiere starke Verstopfung, es wurden nur gallertige Schleimpartikel ausgeschieden und auch die Urinausscheidung war stark vermindert. In den folgenden Tagen trat wässriger Durchfall mit Blutbeimengungen auf. Zwischen dem vierten und achten Tag verendeten 15 Tiere in folgender zeitlicher Reihenfolge:

t	1	2	3	4	5	6	7	8	9 - 42
Sterblichkeit	0/40	0/40	0/40	3/40	12/40	14/40	14/40	15/40	15/40

(t: Tage post appl.)

Die überlebenden Tiere erholten sich schleppend und waren stark abgemagert. Wie bei den anderen Gruppen setzte am siebten Tag Haarausfall ein. Die Erholung der Überlebenden verlief sehr zögernd und selbst die restlichen Kontrolltiere waren nach sechs Wochen in besserer Verfassung.

4.2.5 Thalliumrückstände in Geweben und Organen

Von den spontan gestorbenen und nach 42-tägiger Versuchsdauer getöteten Versuchstieren des Hauptversuches I sind folgende Organ- und Gewebeproben zur Untersuchung auf Thallium entnommen worden: Haare vom Rücken, Leber, Nieren, zwei Rippen und ein Femur. Ihre Thalliumgehalte sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle 5: Thalliumrückstände in den Versuchstieren des Hauptversuches I ($\bar{x} + s$)

Behandlung	Thalliumkonzentration ($\mu\text{mol/kg FS}$)				
	Leber	Nieren	Rippen	Femur	Haare
<u>Spontan- todes- fälle</u>					
Kontrollgruppe	68+32	74+40	144+83	120+43	10+3
Eisen(III)-hexa- cyano-ferrat(II)	keine Todesfälle				
Natriumjodid	54+71	56+104	112+135	88+119	9+4
Natrium-Tetra- phenylborat	70+36	72+49	154+72	131+56	11+3
<u>Bei Versuchsen- de getötete Tiere</u>					
Kontrollgruppe	<0,100	0,74+0,37	134+0,74	1,05+0,41	3,12+1,11
Eisen(III)-hexa- cyano-ferrat(II)	<0,100	<0,100	<0,100	<0,100	2,83+0,93
Natriumjodid	0,22+0,10	1,03+0,58	1,25+0,67	1,22+0,36	3,05+0,78
Natrium-Tetra- phenylborat	0,10+0,12	0,65+0,27	0,41+0,17	0,51+0,28	2,98+1,14

(FS: Frischsubstanz)

Der vorstehenden Tabelle läßt sich entnehmen, daß die Thalliumrückstände in den vergleichbaren Geweben bzw. Organen der während des Versuches spontan gestorbenen Tiere in der gleichen Größenordnung liegen, und daß die Knochen höhere Rückstände aufweisen als die Organe.

Bei den überlebenden Tieren des Hauptversuches I sind die Thalliumrückstände nach der Behandlung mit Eisen(III)-hexacyano-ferrat(II) erkennbar niedriger als bei der unbehandelten Kontrollgruppe und bei den Versuchsgruppen mit einer Natriumjodid- bzw. Natrium-Tetraphenylboratbehandlung.

Bei den Haaren konnte kein Unterschied zwischen den einzelnen Antidota festgestellt werden.

Der gesammelte Kot und Urin konnte nicht weiter ausgewertet werden. Die Ausscheidungsmenge der einzelnen Gruppen waren sehr unterschiedlich. Bei akuter Obstipation oder verminderter Harn-

ausscheidung war die Thalliumkonzentration jeweils sehr hoch, was eine optimale Ausscheidung vortäuschen könnte. Dadurch daß der Kot teilweise sehr dünnflüssig war, war die Trennung vom Harn ungenügend.

4.3 Hauptversuch II

Für den zweiten Hauptversuch wurden Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) und Natriumjodid verwendet, da mit ihnen im ersten Versuch gute Ergebnisse erzielt werden konnten. Außerdem wurden Aktivkohle und Bentonite in den Versuch mit aufgenommen. Das Antidot wurde 24 und 48 Stunden nach der Thalliumapplikation verabreicht. Die Versuchsanordnung ist aus dem Versuchsplan zu entnehmen.

Die Beobachtung der einzelnen Gruppen ergab folgende Ergebnisse:

4.3.1 Unbeeinflusste klinische Thalliumwirkung

Wie im ersten Hauptversuch zeigten die Tiere vom dritten Tag an Durchfall. Zwischen dem vierten und achten Tag starben 14 Tiere mit folgender zeitlicher Verteilung:

t	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sterberate:	0/20	0/20	0/20	3/20	4/20	11/20	13/20	14/20	14/20

(t: Tage post appl.)

Mit einsetzendem leichten Haarausfall am achten Tag erholten sich die überlebenden Tiere zusehends und am zehnten Tag waren die Tiere klinisch gesund und leicht erholt.

4.3.2 Beeinflussung der klinischen Thalliumwirkung durch Eisen(III)-hexacyanoferrat(II)

Berliner Blau wurde in derselben Lösung und Menge wie im ersten Hauptversuch angewendet. Die so behandelten Tiere zeigten keine Krankheitssymptome. Der Kot war normal, die Urinmenge wie im ersten Versuch erhöht. Am vierten und siebten Tag starb je ein Tier, ohne daß vorher irgendwelche Vergiftungssymptome zu beobachten waren. Die am zehnten Tag getöteten Tiere zeigten keine Zeichen von Abmagerung oder Krankheit.

4.3.3 Beeinflussung der klinischen Thalliumwirkung durch Natriumjodid

Auch Natriumjodid wurde in derselben Konzentration und Menge angewendet wie im ersten Hauptversuch. Es ergaben sich folgende Befunde:

Am dritten Tag verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Tiere sehr. Sie fraßen fast nicht und hatten Durchfall. Um die Augen zeigten sich vom fünften Tag an entzündliche Veränderungen. Die Tiere magerten sehr ab. Zwischen dem fünften und neunten Tag starben 16 Tiere wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht:

t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sterberate:	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20	6/20	9/20	13/20	16/20	16/20

(t: Tage post appl.)

Bis zum zehnten Tag waren die entzündlichen Veränderungen um die Augen wieder abgeklungen. Die vier Überlebenden waren aber sehr geschwächt und abgemagert. Sie begannen aber wieder zu fressen und hatten die Krisis der Vergiftung überstanden.

4.3.4 Beeinflussung der klinischen Thalliumwirkung durch Aktivkohle

Die Kohle wurde in 7 %iger wässriger Aufschwemmung und einer Dosis von 400 mg/kg KM verabreicht. Dabei ergab sich folgender Versuchsverlauf:

Das Befinden der Tiere verschlechterte sich nach zweimaliger Kohlegabe vom fünften Tag an zusehens. Zwischen dem vierten und achten Tag starben 15 Tiere, wie es die folgende Zusammenfassung zeigt:

t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sterberate:	0/20	0/20	0/20	0/20	8/20	11/20	13/20	15/20	15/20	15/20

(t: Tage post appl.)

Auch hier zeigte sich blutiger Kot, verminderte Harnausscheidung und hochgradige Apathie. Die Ratten waren sehr abgemagert

und erholten sich bis zum zehnten Tag nur zögernd.

4.3.5 Beeinflussung der klinischen Thalliumwirkung durch Bentonite

Die Bentonite wurden in 7 %iger wässriger Suspension verabreicht, als Dosis wurden 400 mg/kg KM festgesetzt. Daraus entwickelte sich folgender Versuchsverlauf:

Von Anfang an zeigte diese Versuchsgruppe besonders starke Verstopfung, doch erschienen die Tiere bis zum fünften Tag noch relativ munter. Dann verschlechterte sich ihr Befinden drastisch, sie wurden äußerst apathisch und wirkten sehr geschwächt. Die Urinausscheidung war minimal. Zwischen dem fünften und achten Tag verendeten 17 Tiere. Die folgende Aufstellung gibt die zeitliche Verteilung der Todesfälle wieder:

t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sterberate:	0/20	0/20	0/20	0/20	8/20	12/20	16/20	17/20	17/20	17/20

(t: Tage post appl.)

Im weiteren Verlauf schieden die Tiere wenig blutigen Kot aus. Die drei Überlebenden hatten sich bis zum zehnten Tag wieder weitgehend erholt.

4.3.6 Thalliumrückstände in Geweben und Organen

Wie im ersten Hauptversuch wurden die Organ- und Gewebeproben der gestorbenen und getöteten Tiere ausgewertet, um anhand der Rückstandsergebnisse weiteren Aufschluß über die Wirksamkeit der Antidota zu bekommen.

Tabelle 6: Thalliumrückstände in den Versuchstieren des Hauptversuches II ($\bar{x} + s$)

Behandlung	Thalliumkonzentration ($\mu\text{mol/kg FS}$)				
	Leber	Niere	Rippen	Femur	Haare
<u>Spontan-todesfälle</u>					
Kontrollgruppe	74+31	57+30	156+83	143+51	11+2
$\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$	46+29	11+34	25+33	63+43	9+10
NaJ	64+33	339+345	158+71	131+35	10+3
Aktivkohle	39+22	47+34	104+65	97+70	8+4
Bentonite	52+28	42+21	43+46	84+45	11+1
<u>Bei Versuchs- ende getötete Tiere</u>					
Kontrollgruppe	18+10,5	23+19	27+13,5	21+17	10+1,5
$\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$	1,5+0,5	8,5+4	8+2,5	6+5,5	8+2
NaJ	40,5+28	56+19	46+35	51+16	11+2
Aktivkohle	12,5+10	22+9	16,5+9,5	28,5+23	9,5+3
Bentonite	28+28+24	12+19+25	23+34+58	37+33+29	9,5+11+13

(FS: Frischsubstanz)

Von den Überlebenden zeigten die Tiere, welche mit Kohle oder Bentoniten behandelt wurden, bei den Rückstandsmessungen Ergebnisse, die im Meßbereich der Kontrollgruppe liegen (Tabelle 6).

Die mit Natriumjodid behandelten Tiere dagegen wiesen in allen Geweben, außer den Haaren, höhere Thalliumwerte als die Kontrolltiere auf.

Bei der Gruppe, die mit Berliner Blau behandelt wurde, sind nach zehn Tagen deutlich geringere Meßwerte in allen Geweben zu verzeichnen als bei den vergleichbaren Gruppen.

Die Ergebnisse bei den gestorbenen Tieren gleichen denen aus dem ersten Versuch. Bei Bentoniten und Kohle liegen die Werte etwas unter denen der Kontrollgruppe. Herausragend dagegen sind die äußerst hohen Werte in den Nieren der mit Natriumjodid behandelten Tiere, während die anderen Meßwerte denen der unbehandelten Tiere

gleichen. Die gestorbenen Tiere der Gruppe "Berliner Blau" weisen Meßwerte auf, die von anderen überlebenden Tieren noch erheblich überschritten wurden, so daß die Thalliumwirkung nicht alleinige Todesursache sein muß.

Auffallend ist, daß die Thalliumeinlagerungen in die Haare durch die einzelnen Antidota nicht beeinflußt wurden.

Auch bei diesem Versuch konnte das Verbringen der Tiere in die Stoffwechselkäfige nur zur Beobachtung der relativen Kot- und Harnmenge dienen. Ein Vergleich der ausgeschiedenen Thalliummengen war unter den gegebenen Bedingungen nicht möglich.

IV. DISKUSSION

Aus den Versuchen und Messungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

In allen Versuchen ergab sich ein relativ einheitliches Thallium-Verteilungsmuster, unabhängig davon, ob die Thalliumausscheidung beeinflußt war oder nicht und unabhängig vom Todeszeitpunkt.

Schon wenige Tage nach der Thalliumaufnahme, beim Auftreten der ersten Todesfälle, übertreffen die Werte in den Knochen die Thalliumkonzentration in den Nieren und der Leber. Sowohl nach zehn Tagen wie nach sechs Wochen Beobachtungszeit ändert sich dieses Verteilungsmuster nicht. Dies widerspricht im allgemeinen den bisher vorliegenden Ergebnissen.

Von A. LUND (42) wird eine Thalliumanreicherung in den Knochen bestritten und damit begründet, daß Thalliumphosphat um ein vielfaches löslicher ist, als Kalziumphosphat.

Die eigenen Untersuchungen widerlegen diese Theorie aber deutlich. Außerdem könnte durch die massive Thalliumanreicherung in den Knochen die Oxidation von einwertigem zu dreiwertigem Thallium bestätigt werden, die bisher noch in Frage gestellt ist. Für den endgültigen Beweis müßte aber noch untersucht werden, inwieweit Thallium in den Knochen mehr in der organischen oder anorganischen Substanz eingelagert ist.

Im Versuchsverlauf fällt weiter auf, daß Thallium aus der Leber schneller freigesetzt wird, als aus den Nieren, was sich mit den Erfahrungen von M. GÜNTHER (25) über die biologische Halbwertszeit von Thallium in den einzelnen Organen deckt.

Das Hauptaugenmerk der eigenen Untersuchungen richtet sich aber auf die Wirkung der einzelnen Antidota.

Besonders anhand der Überlebensrate wurde die Wirksamkeit der Antidota deutlich. Die folgende Grafik soll das Ergebnis aus beiden Hauptversuchen vergleichend zusammenfassen.

Tabelle 7: Überlebensraten bei beeinflusster und unbeeinflusster Thalliumwirkung in beiden Hauptversuchen

Kontrollgruppe

I	14/40	35 %
II	6/20	30 %

Berliner Blau

I	40/40	100 %
II	18/20	90 %

Natriumjodid

I	38/40	95 %
II	4/20	20 %

Natrium-Tetraphenylborat

I	25/40	62,5 %
---	-------	--------

Bentonite

II	3/20	15 %
----	------	------

Kohle

II	5/20	25 %
----	------	------

(I: Hauptversuch I, II: Hauptversuch II)

Bei Natrium-Tetraphenylborat, über das aus medizinischer Sicht kaum etwas bekannt ist, stellte sich eine hohe Eigen-toxizität heraus. Anhand der klinischen Symptome ist anzunehmen, daß es als Fällungsreagenz für Kationen auch mit Calcium und Magnesium reagiert und deshalb eine akute Hypocalcämie und Hypomagnesämie herbeiführt. Weiter könnte man noch an eine hochgradige ATP-Verarmung denken, um die starken Krämpfe zu erklären. Die später auftretenden neuralen Ausfallssymptome können anhand dieser Untersuchungen nicht erklärt werden.

Als Antidot gegen die Thalliumvergiftung zeigte Natrium-Tetraphenylborat eine geringe Wirkung. Die Sterberate wurde etwas verringert. Dennoch wurde offensichtlich zu wenig Thallium gebunden, um eine effektive Entgiftung zu erreichen.

Da Natrium- und Lithiumionen von Natrium-Tetraphenylborat nicht gebunden werden, ist aufgrund der Versuchsergebnisse anzunehmen, daß auch zum einwertigen Thallium keine große Affinität vorliegt. Besonders durch die Vorgabe des Antidots (Hauptversuch I) hätte sich eine stattfindende Reaktion positiv auf den Versuchsverlauf auswirken müssen.

Die guten Ergebnisse, die von anderen Autoren (7, 13, 35, 53) mit der Tierkohle erzielt wurden, konnten hier nicht nachvollzogen werden. Es ist anzunehmen, daß die Kohle nur zur Wirkung kommt, wenn man die für eine Thalliumvergiftung charakteristische Obstipation verhindern kann, und wenn sie über längere Zeit hinweg wiederholt verabreicht wird. Außerdem ist die Kohle als Adsorptionsmittel völlig unspezifisch und ihre Aufnahmekapazität kann sich mit dem normalen Darminhalt schon frühzeitig erschöpfen. Es starben mehr Tiere als von der Kontrollgruppe und die Rückstandswerte zeigten keine positive Abweichung von der unbeeinflussten Thalliumwirkung.

Ähnlich wie mit der Kohle verhält es sich auch mit den Bentoniten. Die Sterblichkeit war bei dieser Versuchsanordnung besonders hoch. Die Rückstände bei den gestorbenen Tieren lagen aber unter denen der Kontrollgruppe, was doch auf eine primäre Adsorptionsfähigkeit schließen läßt. Die getöteten Tiere unterschieden sich von der Kontrollgruppe nicht.

Auch wenn es mit Bentoniten noch keine positiven Erfahrungen bezüglich der Thalliumvergiftung gibt, wäre zu erwarten, daß in Verbindung mit Laxantien und bei wiederholter Gabe eine gewisse Wirkung zu erzielen wäre, nachdem besonders in dieser Versuchsgruppe erst mit dem Auftreten der Obstipation eine spontane Verschlechterung im klinischen Bild eintrat. Diese theoretischen Überlegungen müßten jedoch durch weitere Versuche abgeklärt werden.

Beide Antidota, Kohle und Bentonite, sind aber sicherlich in ihrer erfolgreichen Anwendung mit Unsicherheitsfaktoren behaftet, so daß man besonders die Kohle als gut verfügbares Hausmittel allenfalls zu Erste Hilfe-Maßnahmen empfehlen könnte.

Da Natriumjodid zum größten Teil resorbiert wird, kommt seine Bindungsfähigkeit für Thallium in späteren Darmabschnitten nicht mehr zur Wirkung. So dürfte seine einzige Anwendbarkeit als Sofortmaßnahme in Form von Magenspülungen, innerhalb der ersten Stunden nach der Giftaufnahme sein (46, 54). Der Unterschied in der Überlebensrate zwischen Vorgabe (Hauptversuch I) und späterer Verabreichung des Antidots (Hauptversuch II) verdeutlicht dies. Von anderen Anwendungen ist aufgrund der gemachten Erfahrungen dringend abzuraten, da die Gefahr nicht ausscheidbarer Rückstände zu groß ist.

Die großen Thalliumrückstände in den Nieren im zweiten Hauptversuch und die in allen Versuchen etwas verzögerte Thalliumausscheidung bei der Behandlung mit Natriumjodid läßt darauf schließen, daß nach der Resorption im Körper schwerlösliches Thalliumjodid gefällt wird, was nicht oder nur sehr schwer ausscheidbar ist und sich deshalb besonders in den Nieren anreichert. Vermutlich zeigte Natriumjodid deshalb im Hauptversuch II keine Wirkung.

Die Ergebnisse, die durch die Behandlung mit Berliner Blau erzielt wurden, waren in beiden Versuchen die besten. Sowohl die Sterblichkeitsrate (Tabelle 7) als auch die Rückstandsuntersuchungen lieferten Ergebnisse, die weit besser als bei den anderen Antidota waren.

In den Versuchen wurde unlösliches Berliner Blau verwendet, um die Gefahren der Dissoziation des kolloidal löslichen Berliner Blau, wie sie in der Literaturübersicht (4, 12) beschrieben ist, auszuschließen. Auch das unlösliche Berliner

Blau zeigte sowohl bei der Vorgabe als auch bei der Verabreichung nach 24 Stunden beste Wirkungen als Antidot gegen die Thalliumvergiftung. Es wird ohne Nebenwirkungen vertragen und ist im gesamten Magen-Darmkanal als Thallium-adsorbens wirksam. Die guten Ergebnisse, die von anderen Autoren erzielt wurden, können hiermit bestätigt werden (9, 10, 11, 25, 26, 33, 56, 66). Sicher ist Berlinder Blau als Bindungsreagenz für Thallium das Mittel der Wahl. Eine zusätzliche Beeinflussung der Thalliumausscheidung über den Harn und aus dem Blut durch Diurese und Hämodialyse ist als weitere Intensivtherapie empfehlenswert. Auf Berliner Blau sollte aber nach den heutigen Erfahrungen bei der Therapie nicht verzichtet werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Untersuchung auf ihre Wirksamkeit bei der oralen Thalliumvergiftung wurden Natriumjodid, Eisen(III)-hexacyanoferrat(II), Natrium-Tetraphenylborat, Aktivkohle und Bentonite bei experimenteller Thallium(I)-Vergiftung von Ratten angewendet. Mittels Vorversuchen wurde eine akute orale LD₅₀ von Thallium(I)-Sulfat für männliche Wistar-Ratten ermittelt. Außerdem wurde die Toxizität von Natrium-Tetraphenylborat und Natriumjodid untersucht. In zwei Hauptversuchen wurden die Antidota zum Teil 10 Minuten vor oder 24 Stunden nach der oralen Thalliumapplikation erstmals per os verabreicht. Zum Vergleich wurde in beiden Hauptversuchen einer Kontrollgruppe nur Thallium verabreicht.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der gewählten Antidota wurden als Kriterien die Sterblichkeit und Rückstandsuntersuchungen in Leber, Nieren, Rippen, Femur und Haaren sowie klinische Beobachtungen herangezogen. Die Untersuchungen führten zu folgendem Ergebnis:

In den Vorversuchen wurde eine akute orale LD₅₀ von 28 mg Thallium(I)-Sulfat/kg KM für männliche Wistar-Ratten ermittelt. Natrium-Tetraphenylborat erwies sich als toxisch und war nur in einer Dosierung von 50 mg/kg KM anwendbar, während Natriumjodid erst in Dosierungen von mehr als 4 g/kg KM zu Todesfällen führte.

Die Untersuchung der Antidota ergibt folgendes Bild:

- a) Natrium-Tetraphenylborat konnte die Sterblichkeit geringfügig senken, die Rückstandswerte lagen in der Größenordnung der Kontrollgruppe. Außerdem ist die hohe Eigentoxizität ein Problem.
- b) Mit Kohle und Bentoniten konnte bei der gewählten Versuchsanordnung kein Effekt erzielt werden. Sowohl Rückstandsmessungen als auch die Sterblichkeit brachten keine positiven Abweichungen von der Kontrollgruppe.
- c) Natriumjodid war bei Gabe vor Thallium von sehr guter Wirksamkeit. 24 Stunden nach Thallium verabreicht, beeinflusste es die Sterblichkeit dagegen nicht. Die Rückstandswerte waren im Vergleich zu den unbehandelten Tieren, besonders in den Nieren, stark erhöht.

d) Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) brachte in beiden Hauptversuchen die besten Ergebnisse. Bis auf zwei Tiere im Hauptversuch II überlebten alle Versuchsratten und wiesen bei den Rückstandsuntersuchungen deutlich geringere Thalliumwerte als alle übrigen Tiere auf.

Aus den Versuchen ergeben sich folgende Schlüsse:

Natrium-Tetraphenylborat ist wegen seiner hohen Eigentoxizität und seiner geringen Wirkung wenig zur Anwendung bei einer Thalliumvergiftung geeignet.

Aktivkohle und Bentonite sind bei sofortiger und kontinuierlicher Verabreichung in Verbindung mit Laxantien bedingt anwendbar.

Natriumjodid kann als Sofortmaßnahme zur Elimination nicht-resorbiertem Thalliums mittels Magenspülungen verwendet werden. Von jeder anderen Anwendung ist abzuraten.

Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) erwies sich wegen seiner Ungiftigkeit und hohen Wirksamkeit als Mittel der Wahl.

SUMMARY

The following substances were administered to rats in experimental oral thallium(I) poisoning in order to test their efficacy as antidotes:

Sodium iodide, ferric ferrocyanide, sodium tetraphenylborate, activated charcoal and bentonite.

Acute oral LD₅₀ of thallium(I)-sulfate for male Wistar-rats was determined in preliminary experiments. In addition the toxicity of sodium tetraphenylborate and sodium iodide was examined. In two main series of experiments the antidotes were administered orally either 10 minutes prior to or 24 hours after thallium application. In both series, control groups received only thallium. Parameters for evaluation of efficacy of the selected antidotes included mortality, measurements of residues in liver, kidneys, ribs, femur and hair, as well as clinical observations.

Results:

Preliminary experiments:

An acute oral LD₅₀ of thallium(I)-sulfate for male Wistar-rats of 28 mg per kg bodymass was determined. Sodium tetraphenylborate proved to be toxic and could be administered only in dosages up to 50 mg per kg bodymass, whereas sodium iodide produced mortalities only in dosages exceeding 4 g per kg bodymass.

Testing of antidotes:

- a) Sodium tetraphenylborate slightly reduced mortality; residue concentrations were in the same range as in controls.
The high toxicity of the substance renders it problematic.
- b) No effect could be seen from charcoal and bentonite under the selected experimental conditions. Residue concentrations and mortality did not differ significantly from control groups.
- c) Sodium iodide proved highly efficient when given prior to thallium application. However it did not influence mortality rates when given 24 hours after thallium application. Residue concentration, as compared with untreated controls, were greatly elevated, especially in the kidneys.
- d) Ferric ferrocyanide produced the best results in both series of main experiments. All but two animals of the second main experiment survived and all rats had distinctly lower residue concentrations than all other animals.

Conclusions:

Sodium tetraphenylborate is not suited as an antidote of thallium poisoning because of high toxicity and low efficacy.

Activated charcoal and bontonite are conditionally applicable if administered immediately and continually in addition to laxatives.

Sodium iodide can be used as a first-aid measure for elimination of unabsorbed thallium by gastric lavage. Other modes of administration cannot be recommended.

Ferric ferrocyanide proved to be the treatment of choice because of its nontoxicity and high efficacy.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALCALDE, V.: (1952) Zit. nach:
KUNDE, M.:
Untersuchungen zur Therapie der Thalliumvergiftung des
Hundes.
Berlin: Med. Vet. Diss. 1970
- 2) ALCALDE, V., A. COLÁS, F. GRANDE, V. PEG:
Ineficacia de la ditizona como agente diabético en el perro.
Rev. espan. fisiol. 8, 175, 1952
- 3) BONTING, S.L., L.L. CAVARAGGIO, N.M. HAWKINS:
Studies on sodium-potassium activated adenosinetriphos-
phatase. IV. Correlation with cation transport sensitive
to cardiac glycosides.
Archs Biochem. Biophys. 98, 413, 1968
- 4) BOZORGZADEH, A., A. CATSCH:
Evaluation of the effectiveness of colloidal and unsoluble
ferrihexacyanoferrates(II) in removing internally deposited
radiocaesium.
Arch. int. Pharmacodyn. 197, 175, 1972
- 5) BREWER, E., R.J. HAGGERTY:
Rat poisons. III. Thallium, strychnine and ANTU.
New. Engl. J. Med. 259, 1038, 1958
- 6) BRITTINGER, W.D., M. STRAUCH, A. SCHWARZBECK, W. HUBER,
G.E. v. HENNING, G. WILK, T. HAAG:
Erfolgreiche Hämodialysebehandlung einer schweren Thallium-
intoxikation.
Therapiewochen 7, 288, 1970
- 7) CHAMBERLAIN, P.H., W.B. STAVINOH, H. DAVIS, W.T. KNIKER,
T.C. PANOS:
Thallium poisoning.
Pediatrics 22, 1170, 1958

- 8) DRASCH, G., G. HAUKE:
Verlaufskontrolle der Intensivtherapie von Thalliumintoxikationen.
Arch. of Toxicol. 38, 209, 1977
- 9) DVORAK, P.:
Hexacyanoferrate (II) als Thallium-Antidote.
Arzneimittel-Forsch. 20, 1886, 1970
- 10) DVORAK, P.:
Kolloidale Hexacyanoferrate (II) als Antidote bei der Thalliumintoxikation.
Z. ges. exp. Med. 151, 89, 1969
- 11) DVORAK, P.:
Bindung von Thallium (I) durch Hexacyanoferrate (II).
Z. Naturforsch. 26, 277, 1971
- 12) DVORAK, P., M. GÜNTHER, U. ZORN, A. CATSCH:
Metabolisches Verhalten von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat (II).
Naunyn-Schmiedeberg's
Arch. Pharmak. exp. Path. 269, 48, 1971
- 13) DZIALEK, S.:
Detoxication action of various preparations in guinea pigs poisoned with thallium compounds (poln.).
Med. Pracy. 16, 102, 1965
- 14) EIKMEIER, H.:
Therapie innerer Krankheiten der Haustiere.
Stuttgart: F. Enke Verlag 1970
- 15) FITZEK, A.:
Direkte kolorimetrische Thalliumbestimmung im Harn.
BMTW 88, 111, 1975
- 16) FRETWURST, F., F.W. LOCHMANN:
Akute Thalliumvergiftung.
Arch. Toxikol. 15, 327, 1955

- 17) GREIF, S., H. BRAUN:
Medica Buch der Vergiftungen, 3. Aufl.
Stuttgart: Medica Verlag 1960
- 18) GEHRING, P.J., P.B. HAMMOND:
The uptake of thallium by rabbit erythrocytes.
J. Pharmacol. exp. Ther. 145, 215, 1964
- 19) GEHRING, P.J., P.B. HAMMOND:
Mechanismus for the increase in thallium excretion during
the administration of potassium.
Pharmacologist 8, 218, 1966
- 20) GEHRING, P.J., P.B. HAMMOND:
The interrelationship between thallium and potassium in
animals.
J. Pharmacol. exp. Ther. 155, 187, 1967
- 21) GERAUER, A.:
Zur Klinik und Therapie der Thalliumintoxikation.
Arch. Toxikol. 15, 171, 1955
- 22) GETTLER, R., A. WEISS: (1943) Zit. nach:
THYRESSON, N.:
Experimental investigation on thallium poisoning in the rat.
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 31, 3, 1951
- 23) GROSS, P., E. RUNNE, J.W. WILSON:
Studies on the effect of thallium poisoning of the rat.
The influence of cystine and methionine on alopecia and
survival periods.
J. invest. Derm. 10, 119, 1948
- 24) GROSFELD, J.C.M., A.F.P. COREMANS:
Thalliumvergiftiging.
Ned. T. Geneesk. 106, 1432, 1962
- 25) GÜNTHER, M.:
Einfluß von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat(II) auf
Retention und Toxizität von Thallium(I) bei der Ratte.
Karlsruhe: Rer. nat. Diss. 1970

- 26) GÜNTHER, M.:
Der Einfluß von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat (II)
auf die Verteilung und Toxizität von Thallium.
Arch. Toxikol. 28, 39, 1971
- 27) HAUKE, G.:
Ein einfacher, empfindlicher Nachweis von Thallium.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 51, 570, 1961
- 28) HEYDLAUF, H.:
Ferric-cyanoferrate(II) an effective antidote in thallium
poisoning.
Europ. J. Pharmacol. 6, 340, 1969
- 29) HEYNDRIKX, A., A. de LEENHEER, A. VANHEULE:
Toxicology and treatment of thallium poisoning by man.
J. Pharm. Belg. 24, 347, 1969
- 30) HOFMANN, U.:
Aus der Chemie der hochquellfähigen Tone (Bentonite).
Angewandte Chemie 68, 53, 1956
- 31) JENSEN, K.A., K. KJERULF-JENSEN: (1945) Zit. nach:
LUND, A.:
The effect of various substances on the excretion and the
toxicity of thallium in the rat.
Acta Pharmacol. (Kbh.) 12, 260, 1956
- 32) KADOLA, I.: (1950) Zit. nach:
LUND, A.:
The effect of various substances on the excretion and the
toxicity of thallium in the rat.
Acta Pharmacol. (Kbh.) 12, 260, 1956
- 33) KAMERBEEK, H.H., A.G. RAUWS, M. TEN Ham, A.N.P. VAN HE JST:
Prussian blue in therapy of thallotoxicosis. An experimen-
tal and clinical investigation.
Acta med. scand. 189, 321, 1971
- 34) KAMERBEEK, H.H.:
Therapeutic problems in thallium poisoning.
Utrecht, Tilburg, Gianotten: Proefschrift 1971

- 35) KUNDE, M.:
Untersuchungen zur Therapie der Thalliumvergiftung des Hundes.
Berlin: Med. Vet. Diss. 1970
- 36) LAMEIJER, W., P.A. VAN ZWIETEN:
Kinetic behaviour of thallium in the rat.
Arch. of Toxicology 37, 265, 1977
- 37) LAMEIJER, W., P.A. VAN ZWIETEN:
Accelerated elimination of thallium in the rat due to subchronic treatment with furosemide.
Arch. of Toxicology 40, 7, 1978
- 38) LAMEIJER, W., P.A. VAN ZWIETEN:
Acute cardiovascular toxicity of thallium (I) ions.
Arch. Toxicology 35, 49, 1976
- 39) LEOPOLD, G., E. FURUKAWA, W. FORTH, W. RUMMEL:
Vergleichende Untersuchung der Resorption von Schwermetallen in vivo und in vitro.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 263, 275, 1969
- 40) LIE, R., R.G. THOMAS, J.K. SCOTT:
The distribution and excretion of thallium-204 in the rat with suggested MPC's and a bio-assay procedure.
Hlth. Phys. 2, 334, 1960
- 41) LOEW, H., P. TILLMANN, R. WINTER, B. WIESSMANN, R. KOCH, M. SCHILLER:
Thalliumelimination durch Hämodialyse im Vergleich zur großen Diurese bei der schweren Thalliumintoxikation.
Med. Welt 23, 1411, 1972
- 42) LUND, A.:
Distribution of thallium in the organism and its elimination.
Acta Pharmacol. (Kbh.) 12, 251, 1956

- 43) LUND, A.:
The effect of various substances on the excretion and the toxicity of thallium in the rat.
Acta Pharmacol. (Kbh.) 12, 260, 1956
- 44) MACHATA, G., R. BINDER:
Bestimmung von Blei-, Thallium-, Zink- und Cadmiumspuren in biologischem Material mittels flammenloser Atomabsorption.
Z. Rechtsmed. 73, 29, 1973
- 45) MAHDI HASAN, Satya V. CHANDRA, P.R. DUA, R. RAGHUBIR, S.F. ALI:
Biochemical and electrophysiologic effects of thallium poisoning on the rat corpus striatum.
Toxicology and applied Pharmacology 41, 353, 1977
- 46) MOESCHLIN, S.:
Klinik und Therapie der Vergiftung, 5. Aufl.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1972
- 47) MUNCH, J.C., H.M. GINSBURG, C.E. NIXON:
The 1932 thallotoxicosis outbreak in California.
J. Amer. med. Ass. 100, 1315, 1933
- 48) NIEMAND, H.G.:
Praktikum der Hundeklinik.
Hamburg: Paul Parey Verlag 1962
- 49) NIGROVIC, V., F. BOHNE, K. MADSHUS:
Dekorporation von Radionukliden. Untersuchungen an Radiocaesium.
Strahlentherapie 130, 413, 1966
- 50) NOIRFALISE, A., R. VERSIE, C. HEUSGHEM:
L'intoxikation thallique et ses antidotes.
Ann. Biol. clin. 24, 717, 1966
- 51) PAPP, J.P., P.C. GAY, V.N. DODSON, H.M. POLLARD:
Potassium chloride treatment in thallotoxicosis.
Ann. intern. Med. 71, 119, 1969

- 52) PASTINSZKY, S., N. SIMON, K. ANDRASSY: (1951) Zit. nach:
LUND, A.:
The effect of various substances on the excretion and the
toxicity of thallium in the rat.
Acta Pharmacol. (Kbh.) 12, 260, 1956
- 53) PIAZOLO, P., H.E. FRANZ, W. BRECH, D. WALB, G. WILK:
Behandlung der Thalliumvergiftung mit der Hämodialyse.
Dtsch. med. Wschr. 96, 1217, 1971
- 54) PLUNKET, U.:
Handbook of industrial toxicology.
Industrial Health Services Barberton Ohio
Barberton: Heyden Verlag 1976
- 55) RAUSCHKE, J.: In: PONSOLD, A. (Ed.):
Lehrbuch der gerichtlichen Medizin.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1967
- 56) RAUWS, A.G.:
Thallium pharmacokinetics and its modification by
prussian blue.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284, 295, 1974
- 57) REED, D., J. CRAWLEY, S.N. FARO, S.J. PIEPER, L.T. KURLAND:
Thallotoxicosis, acute manifestations and sequelae.
J. Amer. med. Ass. 183, 516, 1963
- 58) ROEMPP'S Chemie Lexikon, 7. Aufl.
Stuttgart: Frank'sche Verlagshandlung 1977
- 59) ROSENBERGER, G.:
Krankheiten des Rindes.
Berlin, Hamburg: Paul Parey Verlag 1970
- 60) ROTH, L.:
Sicherheitsfibel Chemie.
München: Verlag Moderne Industrie 1975/76

- 61) SCHÜTT, I., A. KERSTEN:
Herzbefunde bei akuter Thalliumvergiftung des Hundes.
Die Kleintierpraxis 21, 94, 1976
- 62) SCHWARTZ-PORSCHKE, D.:
Thalliumvergiftung bei Hund und Katze.
Kleintierpraxis 14, 4, 1969
- 63) SCHWARTZ-PORSCHKE, D.:
Thalliumvergiftung beim Hund.
Berl. Wiss. Ges. für Tierärzte, Vortrag vom 14.2.1968
- 64) SIEGENTHALER, P.:
Der antidotische Effekt verschiedener Substanzen bei der
experimentellen Thalliumvergiftung.
Praxis 49, 633, 1960
- 65) STAVINOHA, W.B., G.A. EMERSON, J.B. NASH:
The effects of some sulfur compounds on thallotoxicosis
in mice.
Toxicol. appl. Pharmacol. 1, 638, 1959
- 66) STEVENS, W., C. VAN PETEGHEM, A. HEYNDRIKX, F. BARBIER:
Eleven cases of thalliumintoxication treated with prussion
blue.
Int. J. clin. Pharmacol. 10, 1, 1974
- 67) TABER, P.:
Chronic thallium poisoning: rapid diagnosis and treatment.
J. Pediat. 65, 461, 1964
- 68) THYRESSON, N.:
Experimental investigation on thallium poisoning.
Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 30, 417, 1950
- 69) THYRESSON, H.:
Experimental investigation on thallium poisoning.
Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 31, 133, 1951

- 70) THYRESSON, N.:
The influence of dietary factors, especially brewer's yeast, cystine and B vitamins, on the course of chronic thallium poisoning in the rat.
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 30, 9, 1951
- 71) THYRESSON, N.:
Experimental investigation on thallium poisoning in the rat.
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 31, 3, 1951
- 72) TJON SIEN KIE, A.:
Een kind met thalliumvergiftiging, behandeld met het antidotum metallorum Sauter.
Ned. T. Geneesk. 103, 277, 1959
- 73) TRUHAUT, R.:
L'intoxication par le thallium.
Ann. Méd. lég. 38, 189, 1958
- 74) USSING, H.H.:
The Alkali Metal Ions in Biology.
Berlin: Springer Verlag 1960
- 75) WALD, I., A. FANTI:
On the problem of the treatment of thallium poisoning (poln.).
Pol. Tyg. lek. 17, 1386, 1962
- 76) WEGLER, R.:
Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel.
Berlin: Springer Verlag 1970
- 77) WEIGERT, M., P. WEIGERT:
Kurvenfitting für die AAS (Exponential Approximation).
unveröffentlicht 1978
- 78) WELTY, J.A., B.H. BERREY:
Acute thallotoxicosis: report of two cases treated with BAL.
J. Pediat. 37, 756, 1960
- 79) WIDY, W.:
Die Pigmentansammlungen in den Haarwurzeln bei Thalliumvergiftungen.
Hautarzt 10, 216, 1959

79a) WIBERG, E.:

Lehrbuch der Anorg. Chemie, 81. - 90. Aufl.

Berlin: Walter de Gruyter Verlag 1976

80) WILSON jr., W.J., R. HAUSMANN:

Die Thalliumbestimmung in Organen und Körperflüssigkeiten
mittels Flammenspektrophotometrie.

J. Lab. clin. Med. 64, 154, 1960

81) WITHERS, A.R.:

Thallium poisoning in the dog.

Veterinary Record 90, 429, 1972

82) ZOOK, B.C., J. HOLZWORTH, G.W. THOR:

Thalliumvergiftung bei Katzen.

JAVMA 153, 285, 1968

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Schmid für die Überlassung des Themas und die allzeitlich freundliche Unterstützung.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Oberfeldveterinär Dr. Paul Maurus für die eingeräumten Arbeitsmöglichkeiten an der Veterinäruntersuchungsstelle der Bundeswehr VI.

Herzlich danke ich auch Herrn Oberstabsveterinär Dr. P. Weigert für die Betreuung und hilfreiche Beratung bei der Anfertigung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Geburtsdatum: 25. April 1950
Geburtsort: Neuötting/Inn
Vater: Anton Renner, Betriebsführer im Werk Gendorf
der Fa. Hoechst
Mutter: Ursula Renner, geb. Gebhardt, Hausfrau
1957 - 61: Volksschule Burgkirchen
1961 - 70: Naturwissenschaftlich mathematisches Gymnasium
Burghausen bis zum Abschluß der Reifeprüfung
1970 - 71: Grundwehrdienst bei der Veterinär Untersuchungs-
stelle BW VI in München
1971 - 73: Vier Semester Chemiestudium an der Technischen
Universität München
15.6.1973: Heirat mit Ursula Renner, geb. Wüdig
1973 - 78: Tiermedizinstudium an der Ludwig Maximilians-
Universität München
20.10.1974: Geburt unseres Sohnes Philipp
11.1976: Beginn der Dissertation an der Veterinärunter-
suchungsstelle der Bundeswehr VI
31.10.1978: Staatsexamen Tiermedizin
27.11.1978: Approbation als Tierarzt
01.03.1979: Anstellung beim Tiergesundheitsdienst Bayern e.V.
in Grub

